



Fondazione Italiana Linfomi ONLUS

Sede legale : piazza Turati 5, 15121 - Alessandria
Segreteria: c/o S.C. Ematologia Azienda Ospedaliera Santi Antonio e Biagio e Cesare Arrigo,
Via Venezia 16, 15121 – Alessandria
Tel. 0131-206129-6071-6066 ; Fax 0131-263455; e-mail: segreteria@filinf.it ; sito web: www.filinf.it

Studio randomizzato multicentrico di fase III con combinazione di Rituximab e Lenalidomide vs solo Rituximab come terapia di mantenimento dopo chemioimmunoterapia con Rituximab e Bendamustina per pazienti affetti da linfoma follicolare in recidiva/refrattari non elegibili per terapia ad alte dosi seguita da autotrapianto di cellule staminali

**STUDY ID: FIL_RENOIR12
EUDRACT NUMBER 2012-003392-18**

SINOSI

SPONSOR

Fondazione Italiana Linfomi (FIL)

DISEGNO DELLO STUDIO

Studio randomizzato multicentrico di fase III con combinazione di Rituximab e Lenalidomide vs solo Rituximab come terapia di mantenimento dopo chemioimmunoterapia con Rituximab e Bendamustina per pazienti affetti da linfoma follicolare in recidiva/refrattari non elegibili per autotrapianto di cellule staminali (ASCT)

FASE PROTOCOLLO

Trial Randomizzato multicentrico di fase III



Fondazione Italiana Linfomi ONLUS

Sede legale : piazza Turati 5, 15121 - Alessandria
Segreteria: c/o S.C. Ematologia Azienda Ospedaliera Santi Antonio e Biagio e Cesare Arrigo,
Via Venezia 16, 15121 – Alessandria
Tel. 0131-206129-6071-6066 ; Fax 0131-263455; e-mail: segreteria@filinf.it ; sito web: www.filinf.it

INDICAZIONE

Mantenimento seguito da R-chemioterapia (Rituximab – Bendamustina) di pazienti con linfoma follicolare in prima o seconda recidiva o in progressione e non eleggibili per terapia ad alte dosi seguita da autotrapianto di cellule staminali (ASCT).

OBIETTIVI

Primari

Valutare nei pazienti responsivi alla terapia di induzione se il programma R2-MANT possa migliorare la *progression-free survival* (PFS) rispetto ai pazienti trattati con R-MANT.

Secondari

Confrontare nei pazienti responsivi al programma di induzione la terapia R2-MANT rispetto alla terapia R-MANT per:

- Sicurezza, in termini di eventi avversi di grado III-IV
- Efficacia, in termini di OS.

Valutare l'attività del programma di mantenimento sulla malattia minima residua (MRD) valutata in termini di: tasso di conversione per la remissione molecolare, tasso di recidiva molecolare, la cinetica della malattia osservata in real time PCR nel midollo osseo (BM) e del sangue periferico (PB).

Valutare l'impatto prognostico della persistenza molecolare e della recidiva molecolare su PFS e OS.

Valutare la qualità della vita (QoL) all'ingresso in studio e confrontare QoL tra i bracci alla fine della fase di induzione, e al mese 6, 12 , 24 della fase di mantenimento, utilizzando il questionario EORTC QLQ-C30C.

Al fine di comparare il costo-efficacia dei due bracci di trattamento si sviluppa un'analisi dei costi clinici diretti includendo la chemioterapia, il costo della lenalidomide, il monitoraggio del paziente, il *management* degli effetti collaterali e delle recidive attraverso la valutazione dei costi sanitari complessivi e QALYs (*Quality adjusted life years*) utilizzando il questionario Euro-QoL (EQ-5D).



Fondazione Italiana Linfomi ONLUS

Sede legale : piazza Turati 5, 15121 - Alessandria
Segreteria: c/o S.C. Ematologia Azienda Ospedaliera Santi Antonio e Biagio e Cesare Arrigo,
Via Venezia 16, 15121 – Alessandria
Tel. 0131-206129-6071-6066 ; Fax 0131-263455; e-mail: segreteria@filinf.it ; sito web: www.filinf.it

POPOLAZION IN STUDIO

Pazienti affetti da linfoma follicolare in prima o seconda recidiva o progressione dopo R-chemioterapia non eleggibili per autotrapianto di cellule staminali (ASCT)

DESCRIZIONE DELLO STUDIO

Trial randomizzato multicentrico di fase III con due regimi di mantenimento per i pazienti responsivi alla fase di induzione confrontando R2-MANT versus standard R-MANT.

CRITERI INCLUSIONE

- Diagnosi istologica di Linfoma Follicolare di grado I, II e IIIa secondo la classificazione WHO. Si richiede la disponibilità del materiale biotico diagnostico per revisione istologica. La ri-biopsia del paziente all'ingresso in studio è fortemente raccomandata ma mandatoria solo in caso di sospetta trasformazione (elevato LDH o rapida crescita della malattia o inusuale presentazione della recidiva) o se il materiale biotico archiviato non è disponibile.
- Prima o seconda recidiva o progressione dopo regime di R-chemioterapia (mantenimento con Rituximab e radioterapia IF non sono considerate linee di trattamento).
- Recidiva a ≥ 24 mesi di distanza da precedente trattamento con Bendamustina
- Età >18 anni.
- Pazienti non eleggibili a trattamento di chemioimmunoterapia ad alte dosi seguito da autotrapianto di cellule staminali periferiche a causa di: età ≥ 65 anni, presenza di alterato PS dovuto a comorbidità o alterata funzione d'organo, malattia in recidiva o resistente dopo trapianto autologo.
- Stadio II, III o IV secondo la classificazione di Ann Arbor alla recidiva.
- Necessità di trattamento in conformità con le linee guida SIE-SIES-GITMO per il linfoma follicolare: stadio II-IV con sintomi sistemici, alto tumor burden (i.e. >3 sedi nodali con dimensione >3 cm o singola sede nodale >7 cm), coinvolgimento extranodale, citopenia dovuta ad infiltrazione midollare, coinvolgimento splenico (≥ 16 cm alla CT), leucemizzazione, versamenti membrane sierose (pleura, pericardio e peritoneo), danno organico da compressione o infiltrazione, rapida progressione del linfoma, incremento costante dei valori di LDH.
- Capacità di aderire al programma di visite e agli standard previsti dal protocollo.



Fondazione Italiana Linfomi ONLUS

Sede legale : piazza Turati 5, 15121 - Alessandria
Segreteria: c/o S.C. Ematologia Azienda Ospedaliera Santi Antonio e Biagio e Cesare Arrigo,
Via Venezia 16, 15121 – Alessandria
Tel. 0131-206129-6071-6066 ; Fax 0131-263455; e-mail: segreteria@filinf.it ; sito web: www.filinf.it

- ECOG performance status ≤ 2 (eccetto quando la riduzione del PS è correlata al linfoma).
- *Compliance* al protocollo per l'intera durata dello studio.
- Neutrofili in valore assoluto (ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/L$ eccetto se a causa di infiltrazione midollare da linfoma; e piastrine $\geq 75 \times 10^9/L$ eccetto se a causa di infiltrazione midollare da linfoma.
- Creatinina clearances ≥ 40 ml/min.
- *Compliance* all'uso di metodi contraccettivi efficaci per tutta la durata dello studio ed in accordo alle linee guida standard per pazienti in cura con Lenalidomide

CRITERI ESCLUSIONE

- Istologia diversa da quella descritta precedentemente (compreso LF trasformato)
- LF di Grado IIIb
- Radioterapia effettuata entro 3 mesi dall'inclusione nello studio
- Soggetti che assumono regolarmente corticosteroidi durante le ultime 4 settimane, a meno che non somministrata una dose equivalente < 10 mg/giorno di prednisone (durante le 4 settimane precedenti).
- Interventi chirurgici (escludendo la biopsia del linfonodo) entro 28 giorni prima della registrazione.
- Sierologia positiva per HIV. I pazienti positivi a HBV e HCV non sono esclusi dello studio se gli enzimi epatici sono compresi tra gli intervalli definiti sotto. I pazienti HBV positivi saranno trattati con lamivudine come profilassi iniziando una settimana prima della chemioterapia. I livelli di HbsAg, HBcAb, HBV-DNA e HCV-RNA saranno monitorati due volte al mese nei pazienti HCV o HBV positivi.
- Aspettativa di vita < 6 mesi.
- Conosciuta ipersensibilità o allergia alle murine.
- Precedente storia di neoplasia, differente da linfoma follicolare, a meno che il soggetto non sia libero da malattia da almeno 3 anni con l'eccezione dei tumori cutanei localizzati non melanomi adeguatamente trattati, carcinoma in situ della cervice, carcinoma in situ della mammella o cancro alla prostata di rilevazione istologica accidentale (TNM stage of T1a or T1b)
- Precedente utilizzo della lenalidomide.
- Neuropatia $>$ Grado 1.
- Infarto del miocardio negli ultimi 6 mesi.



Fondazione Italiana Linfomi ONLUS

Sede legale : piazza Turati 5, 15121 - Alessandria
Segreteria: c/o S.C. Ematologia Azienda Ospedaliera Santi Antonio e Biagio e Cesare Arrigo,
Via Venezia 16, 15121 – Alessandria
Tel. 0131-206129-6071-6066 ; Fax 0131-263455; e-mail: segreteria@filinf.it ; sito web: www.filinf.it

- Presenza o storia di coinvolgimento del CNS da linfoma.
- Soggetti ad alto rischio trombotico e che non disposti ad assumere una profilassi venosa trombotica (VTE).
- Aspartato transaminasi (AST/SGOT) o Alanina transaminasi (ALT/SGPT) > 3 volte sopra i limiti superiori di normalità (ULN), eccetto nei soggetti con documentato coinvolgimento epatico da linfoma.
- Bilirubina totale > 2.0 mg/dl (34 umol/L) eccetto nei casi di syndrome di Gilberts e documentato coinvolgimento epatico da linfoma.
- Condizioni cliniche instabili
- Qualsiasi condizione clinica seria, anomalia di laboratorio o patologia psichiatrica che può impedire al soggetto la firma del consenso informato
- Donne in stato di gravidanza o durante il periodo di allattamento
- Qualsiasi condizione, incluse le anomalie di laboratorio che espongono il soggetto ad un rischio inaccettabile se decidesse di partecipare allo studio, o che possa compromettere la corretta interpretazione dei dati dello studio.

TRATTAMENTO DEI PAZIENTI

Fase di induzione (mese 0-4):

- A) Rituximab 375 mg/sqm al giorno 1 ogni 28 giorni per 4 cicli (mese 1-4)
- B) Bendamustina 90 mg/sqm al giorno 1-2 per 4 cicli (mese 1-4);

Fase di mantenimento (mese 6-30):

R2-MANT (braccio sperimentale)

- A) Rituximab 375 mg/sqm al giorno 1 ogni 90 giorni per 8 cicli
- B) Lenalidomide (10 mg al giorno 1-21 ogni 28 days) per 24 cicli

R-MANT (braccio standard)

- A) Rituximab 375 mg/sqm al giorno 1 ogni 90 giorni per 8 cicli

DIMENSIONE DEL CAMPIONE

Al fine di randomizzare 202 pazienti saranno arruolati 253 pazienti da circa 50 Centri Italiani



Fondazione Italiana Linfomi ONLUS

Sede legale : piazza Turati 5, 15121 - Alessandria
Segreteria: c/o S.C. Ematologia Azienda Ospedaliera Santi Antonio e Biagio e Cesare Arrigo,
Via Venezia 16, 15121 – Alessandria
Tel. 0131-206129-6071-6066 ; Fax 0131-263455; e-mail: segreteria@filinf.it ; sito web: www.filinf.it

DURATA DELLO STUDIO

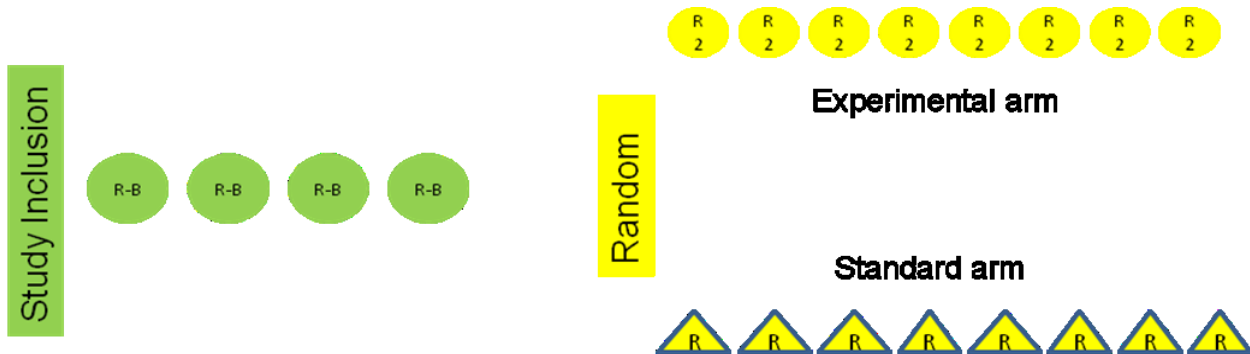
64 mesi di cui 36 mesi di arruolamento



Fondazione Italiana Linfomi ONLUS

Sede legale : piazza Turati 5, 15121 - Alessandria
 Segreteria: c/o S.C. Ematologia Azienda Ospedaliera Santi Antonio e Biagio e Cesare Arrigo,
 Via Venezia 16, 15121 – Alessandria
 Tel. 0131-206129-6071-6066 ; Fax 0131-263455; e-mail: segreteria@filinf.it ; sito web: www.filinf.it

DISEGNO DELLO STUDIO



- 
R-B Rituximab 375 mg/sqm on day 1 every 28 days (month 1-4)
 Bendamustine 90 mg/sqm on days 1-2 every 28 days for 6 cycles (month 1-4)
- 
R
2 Rituximab 375 mg/sqm on day 1 every 90 days (month 6-30)
 Lenalidomide 10 mg daily on days 1-21 every 28 days for 24 cycles (month 6-30)
- 
R Rituximab 375 mg/sqm on day 1 every 90 days (month 6-30)



Fondazione Italiana Linfomi ONLUS

Sede legale : piazza Turati 5, 15121 - Alessandria
 Segreteria: c/o S.C. Ematologia Azienda Ospedaliera Santi Antonio e Biagio e Cesare Arrigo,
 Via Venezia 16, 15121 – Alessandria
 Tel. 0131-206129-6071-6066 ; Fax 0131-263455; e-mail: segreteria@filinf.it ; sito web: www.filinf.it

PROCEDURE DELLO STUDIO

	BASELINE	INDUZIONE	
		Ogni mese	Fine induzione
Anamnesi e visita medica	X	X	
Valutazione fisica	X	X	
ECOG performance status	X	X	
ECG	X		
RX TORACE	X		
EQ-5D questionario	X		X
EORTC QLQ-C30 questionario	X		X
Test di Gravidanza (se applicabile)	X	X	
Emocromo con formula	X	X	X
Biochimica (transaminasi, fosfatasi alcalina sierica, gGT, LDH, bilirubina totale, BUN, creatinina, Na, K, Ca, acido urico)	X	X	X
Proteine totali, albumina, colesterolo, trigliceridi, beta2-microglobulina	X		
HBV markers (HbsAg, anti-HBcAb, anti-HbsAb), HBV DNA, HCV sierologia, HIV sierologia	X		
Restaging di ogni sede extranodale coinvolta oltre che al midollo			X
Total body CT (TBCT) scan;	X		X
PET total body (non mandatoria)	X		X
Biopsia tumorale con immunofenotipo CD20	X		
Aspirato midollare (BM) e biopsia midollare	X		X
Campioni di BM e sangue periferico PB per analisi centralizzate per test MRD	X	Solo mesi: 6,12,24,36,42,48	



Fondazione Italiana Linfomi ONLUS

Sede legale : piazza Turati 5, 15121 - Alessandria
 Segreteria: c/o S.C. Ematologia Azienda Ospedaliera Santi Antonio e Biagio e Cesare Arrigo,
 Via Venezia 16, 15121 – Alessandria
 Tel. 0131-206129-6071-6066 ; Fax 0131-263455; e-mail: segreteria@filinf.it ; sito web: www.filinf.it

	MANTENIMENTO		FINE MANTENI MENTO	FINE DEL PRIMO E SECONDO ANNO DI FOLLOWUP
	Ogni mese	Ogni 6 mesi		
Anamnesi e visita medica	X			
Valutazione fisica	X			
ECOG performance status	X			
ECG				
RX TORACE				
EQ-5D questionario		X		X
EORTC QLQ-C30 questionario		X		X
Test di Gravidanza (se applicabile)	X			
Emocromo con formula	X		X	X
Biochimica (transaminasi, fosfatasi alcalina sierica, gGT, LDH, bilirubina totale, BUN, creatinina, Na, K, Ca, acido urico)	X		X	X
Restaging di ogni sede extranodale coinvolta oltre che al midollo		X	X	X
Total body CT (TBCT) scan;		X	X	X
PET total body (non mandatoria)			X	
Biopsia tumorale con immunofenotipo CD20				
Aspirato midollare (BM) e biopsia midollare				
Campioni di BM e sangue periferico PB per analisi centralizzate per test MRD	Solo mesi: 6,12,24,36,42,48			